

## TRAI... DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 18 octobre 2000 (18.10.00)	
Demande internationale no PCT/FR00/00461	Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 271 - AB/CG
Date du dépôt international (jour/mois/année) 24 février 2000 (24.02.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 26 février 1999 (26.02.99)
Déposant LAVERGNE, Olivier etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

14 septembre 2000 (14.09.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Henrik Nyberg no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

## TRADE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

INFORMATIONS RELATIVES AUX  
OFFICES ELUS QUI ONT RECU  
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Destinataire:

BOURGOUIN, André  
Beaufour Ipsen - S.C.A.F.  
Direction de la Propriété  
Industrielle  
42, rue du Docteur Blanphe  
F-75016 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

18 octobre 2000 (18.10.00)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

RS Cas 271 - AB/CG

## INFORMATION IMPORTANTE

Demande internationale no

PCT/FR00/00461

Date du dépôt international (jour/mois/année)

24 février 2000 (24.02.00)

Date de priorité (jour/mois/année)

26 février 1999 (26.02.99)

Déposant

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES  
(S.C.R.A.S.) etc

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP : GH,GM,KE,LS,MW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE

National : AU,BG,CA,CN,CZ,DE,IL,JP,KP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SE,SK,US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,CH,CU,DK,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,

HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MW,MX,PT,SD,SG,SI,

SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Henrik Nyberg

no de téléphone (41-22) 338.83.38



## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>RS Cas 271 - AB/CG</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 00461</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>24/02/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>26/02/1999</b>
Déposant  <b>SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'... et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

## 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.
2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**ANALOGUES OPTIQUEMENT PURS DE LA CAMPTOTHECINE**

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des **dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/00461

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D491/22 A61K31/47 //(C07D491/22, 313:00, 221:00, 221:00, 209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y ✓	WO 97 00876 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC ;BIGG DENNIS (FR); LAVERGNE OLIVIER (FR);) 9 janvier 1997 (1997-01-09) cité dans la demande le document en entier	1-16
X ✓	revendications 21,23; exemple 11H ---	17,18
Y ✓	WO 98 28304 A (LIBERATORE ANNE MARIE ;BIGG DENNIS (FR); HARNETT JERRY (FR); ROLLA) 2 juillet 1998 (1998-07-02) cité dans la demande le document en entier	1-16
Y ✓	FR 2 757 514 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC) 26 juin 1998 (1998-06-26) cité dans la demande le document en entier	1-16
X	exemple 11H ---	17
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/00461

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y ✓	FR 2 757 515 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC) 26 juin 1998 (1998-06-26) le document en entier	1-16
X ✓	exemple 4H ---	17
Y ✓	O. LAVERGNE ET AL.: BIOORG. MED. CHEM. LETTERS, vol. 7, no. 17, 1997, pages 2235-2238, XP004136419 le document en entier ---	1-16
Y ✓	WO 98 28305 A (PLA RODAS FRANCESC ; BIGG DENNIS (FR); POMMIER JACQUES (FR); ULIBAR) 2 juillet 1998 (1998-07-02) cité dans la demande abrégé; revendications ---	1-16
X,P ✓	WO 99 11646 A (CAZAUX JEAN BERNARD ; LE BRETON CHRISTINE (FR); BIGG DENNIS (FR); M) 11 mars 1999 (1999-03-11) revendication 2; exemple 1C ---	17, 18
A ✓	EJIMA A ET AL: "ANTITUMOR AGENTS. V. SYNTHESIS AND ANTILEUKEMIC ACTIVITY OF E-RING -MODIFIED (RS)-CAMPTOTHECIN ANALOGUES" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 40, no. 3, 1 mars 1992 (1992-03-01), pages 683-688, XP000653713 ISSN: 0009-2363 le document en entier ---	1-16
A ✓	WO 98 35940 A (MURALI DHANABALAN ; HARIDAS KOCHAT (US); SEETHARAMULU P (US); YAO S) 20 août 1998 (1998-08-20) abrégé; revendications -----	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00461

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9700876	A	09-01-1997	AU 716377 B	24-02-2000
			AU 6460896 A	22-01-1997
			BR 9608639 A	29-06-1999
			CA 2225528 A	09-01-1997
			CN 1192740 A	09-09-1998
			CZ 9704153 A	12-08-1998
			EP 0835258 A	15-04-1998
			JP 11508249 T	21-07-1999
			NO 975988 A	19-02-1998
			PL 324339 A	25-05-1998
			US 5981542 A	09-11-1999
WO 9828304	A	02-07-1998	FR 2757515 A	26-06-1998
			AU 5326498 A	17-07-1998
			CZ 9902092 A	15-09-1999
			EP 0946566 A	06-10-1999
			NO 992997 A	18-08-1999
			PL 334092 A	31-01-2000
FR 2757514	A	26-06-1998	AU 5326598 A	17-07-1998
			CZ 9902205 A	15-09-1999
			EP 0946567 A	06-10-1999
			WO 9828305 A	02-07-1998
			NO 992998 A	18-08-1999
			PL 334125 A	14-02-2000
FR 2757515	A	26-06-1998	AU 5326498 A	17-07-1998
			CZ 9902092 A	15-09-1999
			EP 0946566 A	06-10-1999
			WO 9828304 A	02-07-1998
			NO 992997 A	18-08-1999
			PL 334092 A	31-01-2000
WO 9828305	A	02-07-1998	FR 2757514 A	26-06-1998
			AU 5326598 A	17-07-1998
			CZ 9902205 A	15-09-1999
			EP 0946567 A	06-10-1999
			NO 992998 A	18-08-1999
			PL 334125 A	14-02-2000
WO 9911646	A	11-03-1999	FR 2768431 A	19-03-1999
			AU 8989698 A	22-03-1999
			NO 20000995 A	28-02-2000
			ZA 9807445 A	17-02-1999
WO 9835940	A	20-08-1998	AU 6272598 A	08-09-1998

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D498/22 C07D471/14 A61K31/435 //(C07D498/22.313:00,  
221:00,221:00,209:00),(C07D471/14,221:00,221:00,209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 97 00876 A (SCRAS) 9 janvier 1997 voir document en entier ---	1,6
A	WO 94 11376 A (SLOAN-KETTERING INSTITUTE) 26 mai 1994 voir revendications 1,68 -----	1,6

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 mars 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Etat nationalité No

PCT/FR 97/02218

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9700876 A	09-01-97	AU 6460896 A	22-01-97
WO 9411376 A	26-05-94	US 5391745 A	21-02-95
		US 5446047 A	29-08-95
		AU 4781693 A	08-06-94
		US 5525731 A	11-06-96
		US 5541327 A	30-07-96



09/806952  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 160000000

FEB 08 2001

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference RS Cas 271 - AB/CG	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/409)	
International application No. PCT/FR00/00461	International filing date (day/month/year) 24 February 2000 (24.02.00)	Priority date (day/month/year) 26 February 1999 (26.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 491/22		
Applicant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 September 2000 (14.09.00)	Date of completion of this report 21 June 2001 (21.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00461

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-68 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_ 1-10 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 05 June 2001 (05.06.2001)
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00461

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	4	YES
	Claims	1-3, 5-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents cited in the international search report (ISR):

D1: WO-A-97/00876 (also cited in the description, page 1)

D2: WO-A-98/35940.

2. D1, which is considered the closest prior art, describes camptothecin analogues used as topoisomerase inhibitors and anti-tumor agents (see, for example, Claim 2, formula I; Claims 28-31).

The compounds of formula I<sub>A</sub> of the present Claim 1 have the same pharmacological properties and differ structurally only by virtue of the nature of one of the substituents R<sub>2</sub> to R<sub>6</sub> (see the disclaimer "included only when R<sub>2</sub> represents H, then..." in Claim 1).

This modification of the molecular structure is minimal and cannot be considered to involve an inventive step, since it is a standard technical step for a person skilled in the art who simply wishes to prepare novel active compounds similar to the known family. Indeed, D1 already states that a

large structural variation is possible in said region of the molecule (see the meaning of  $R_2$  to  $R_5$ ). Moreover, D2, which relates to other camptothecin analogues teaches, for example, that position 8 (C12 of the camptothecin; see Claim 5) can also be substituted and that the  $-(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$  substituents can also be used in position 12 (C7 of the camptothecin; see Claims 2 and 7). It was therefore obvious to try other substitution models in the same region, and preservation of topoisomerase inhibitor and anti-tumor properties does not appear surprising.

In this case, an inventive step can only be acknowledged if the claimed compounds provide an unexpected effect or improved effectiveness over the substances of D1 that are structurally most similar. However, this cannot be derived from the elements of the application as filed.

In response to the first written opinion, the applicant provided comparative tests showing that two claimed compounds substituted in position 12 by a  $-(CH_2)_2SiMe_3$  group unexpectedly have an improved effect ( $IC_{50}$ , cf. description, pages 67-68) over the corresponding compounds covered by general formula I of D1, and have a different  $R_6$  substituent, butyl or phenyl. This information can demonstrate the involvement of an inventive step for the type of compounds wherein  $R_6 = -(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$ , but not for the other compounds that differ from D1 only by virtue of the  $R_2 = \text{halo}$ ,  $R_3 = -OSO_2R_{10}$ ,  $R_6 = n\text{-heptyl}$  or  $R_6 = 4\text{-dimethylaminophenyl}$  substituent, for example.

3. The unity of invention requirement (PCT Rule 13.1) also does not appear to have been met, in so far as there is no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features (PCT Rule 13.2) between the claimed compounds that differ from the prior art alternately by virtue of the nature of the  $R_2$ ,  $R_3$  -  $R_5$  or  $R_6$  substituents (see previous paragraph).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 00/00461

**VIII. Certain observations on the international application**

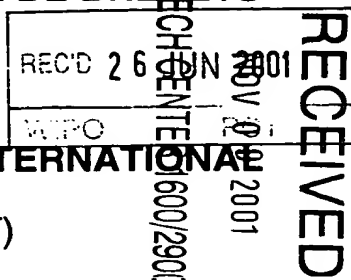
The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The description has not been made consistent with the amended set of claims (PCT Rule 5.1(a)(iii)).
2. The disclaimer of Claim 1 should be clearly explained in the description (PCT Rule 5.1(a)(ii)).

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 271 - AB/CG	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/00461	Date du dépôt international (jour/mois/année) 24/02/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 26/02/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D491/22		
Déposant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'... et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  
  
☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).  
  
Ces annexes comprennent 3 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
  - I ☒ Base du rapport
  - II ☐ Priorité
  - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
  - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
  - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
  - VI ☐ Certains documents cités
  - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
  - VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/09/2000	Date d'achèvement du présent rapport 21.06.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:   Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Ladenburger, C  N° de téléphone +49 89 2399 8276 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/00461

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-68                      version initiale

### Revendications, N°:

1-10                      reçue(s) le                      05/06/2001    avec la lettre du                      01/06/2001

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n°s :
- ☐ des dessins,              feuilles :



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00461

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-10 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 4 Non : Revendications 1-3,5-10
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10 Non : Revendications

**2. Citations et explications  
voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

V.2 Déclaration motivée; citations et explications

1. Il est fait référence aux documents suivants cités dans le RRI:

D1= WO-A-97/00876 (également cité dans la description p.1)

D2= WO-A-98/35940

2. D1, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit des analogues de la camptothécine utiles comme inhibiteurs de la topoisomérase et anti-tumoraux (voir p. ex. revendication 2, formule I; revendications 28-31).

Les composés de formule I<sub>A</sub> objets de la présente revendication 1 possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques et ne s'en distinguent du point de vue structural que par la nature de l'un des substituants R<sub>2</sub> à R<sub>6</sub> (voir disclaimer "étant entendu que lorsque R<sub>2</sub> représente H, alors ..." dans la revendication 1).

Cette modification de la structure moléculaire est minime et ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive, car elle relève d'une démarche technique normale pour l'homme du métier désirant simplement préparer de nouveaux composés actifs apparentés à la famille connue. En effet, D1 montre déjà qu'une variation structurale importante est possible dans cette région de la molécule (voir significations de R<sub>2</sub> à R<sub>5</sub>). De plus, D2, qui concerne d'autres analogues de la camptothécine, enseigne par exemple que la position 8 (C12 de la camptothécine; voir rev.5) peut aussi être substituée et que des substituants du type  $-(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$  peuvent être aussi être utilisés en position 12 (C7 de la camptothécine; voir rev.2,7). Il était donc évident d'essayer d'autres modèles de substitution dans la même région et la conservation des propriétés inhibitrices de la topoisomérase et anti-tumorales n'apparaît pas surprenante.

Dans ce cas, une activité inventive ne peut être reconnue que si les composés revendiqués font preuve d'un effet inattendu ou d'une meilleure efficacité par rapport aux produits de D1 structuralement les plus proches. Ceci n'est toutefois pas déductible des éléments de la demande telle que déposée.

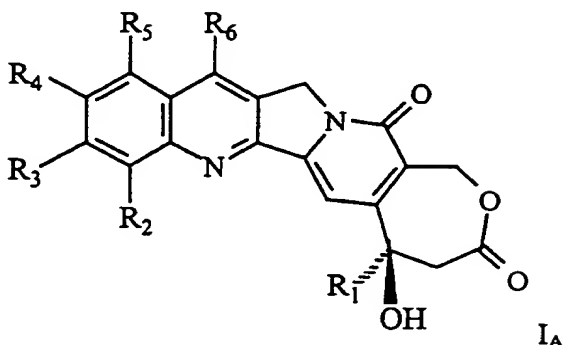
En réponse à la première opinion écrite la demanderesse a fourni des tests comparatifs qui montrent que 2 composés revendiqués substitués en position 12

par un groupe  $-(CH_2)_2SiMe_3$  possèdent de façon inattendue une meilleure activité ( $IC_{50}$ , cf. description p.67-68) que les composés correspondants couverts par la formule générale I de D1 et ayant un substituant  $R_6$  différent, butyle ou phényle. Ces données peuvent démontrer l'implication d'une activité inventive pour ce type de composés où  $R_6 = -(CH_2)_mSiR_7R_8R_9$  mais pas pour les autres composés qui ne diffèrent de D1 que, par exemple, par le substituant  $R_2 = \text{halo}$ ,  $R_3 = -OSO_2R_{10}$ ,  $R_6 = \text{n-heptyle}$  ou  $R_6 = 4\text{-diméthylaminophényle}$ .

3. Il semble également que l'exigence d'unité de l'invention (règle 13.1 PCT) n'est pas satisfaite, dans la mesure où il n'existe pas de relation technique portant sur un ou plusieurs éléments techniques particuliers identiques ou correspondants au sens de la règle 13.2 PCT entre les composés revendiqués qui diffèrent de l'état de la technique alternativement par la nature des substituants  $R_2$ ,  $R_3$ - $R_5$  ou  $R_6$  (voir paragraphe précédent).

#### VIII. Observations

1. La description n'a pas été adaptée au jeu de revendications modifiées (règle 5.1 a) iii) PCT).
2. Le disclaimer de la revendication 1 devrait être clairement expliqué dans la description (règle 5.1 a) ii) PCT).

**REVENDICATIONS****1. Composés de formule générale (I<sub>A</sub>)**

dans laquelle

- 5    R<sub>1</sub>                    représente un radical alkyle inférieur ;
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical halo ou -OSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> ;
- R<sub>6</sub>                    représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié
- 10                        comptant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, nitro, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SiR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, aryle substitué ou non substitué, ou aryle alkyle inférieur substitué ou non substitué, le ou les substituants indentiques ou différents des groupes aryles étant choisis
- 15                        parmi les radicaux : alkyle inférieur, hydroxy, halo, amino, alkyl inférieur amino, di(alkyl inférieur)amino, CF<sub>3</sub> ou OCF<sub>3</sub> ;
- R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>        représentent, indépendamment, un radical alkyle inférieur ;
- R<sub>10</sub>                    représente un radical alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, ou aryle
- 20                        éventuellement susbtitué par un ou plusieurs radicaux alkyle inférieur identiques ou différents ;
- m                    est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;

étant entendu que lorsque le terme inférieur se réfère à un radical alkyl, cele signifie au plus 6 atomes de carbone, et lorsque R<sub>2</sub> représente H, alors

. R<sub>6</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 7 à 12 atomes de carbone, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SiR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ou aryle substitué par un ou plusieurs substituants indentiques ou différents choisis parmi les radicaux di(alkyl inférieur)amino ou OCF<sub>3</sub>, et / ou

5 . au moins un des radicaux R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> représente -OSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> ;

ou les sels d'addition de ces derniers.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical éthyle.

3. Composés de formule I<sub>A</sub> selon la revendication 2 et répondant à l'une des formules suivantes :

10 (5*R*)-5-éthyl-8-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino  
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

(5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-  
1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

15 (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino  
[3',4':6,7] indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

(5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino  
[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

(5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-  
oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

20 (5*R*)-12-décyl-5-éthyl-9,11-difluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-  
oxépino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

(5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-12-(4-trifluorométhoxyphényl)-4,5,13,15-tétrahydro-  
1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

25 (5*R*)-12-(4-diméthylaminophényl)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-4,5,13,15-tétrahydro-  
1*H*,3*H*-oxépino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

(5*R*)-5-éthyl-9-fluoro-5-hydroxy-3,15-dioxo-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino  
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-10-yl trifluorométanesulfonate.

4. Composés de formule I<sub>A</sub> selon la revendication 3 et répondant à l'une des formules suivantes :

(5*R*)-5-éthyl-9,10-difluoro-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione ;

5 (5*R*)-5-éthyl-5-hydroxy-12-(2-triméthylsilyléthyl)-4,5,13,15-tétrahydro-1*H*,3*H*-oxépino [3',4':6,7] indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione.

5. A titre de médicament, un composé de formule I<sub>A</sub> selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

10 6. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 4.

7. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, pour la préparation de médicaments destinés à inhiber les topoisomérases, et plus particulièrement les topoisomérases de type I ou de type II.

15 8. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

9. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments antiviraux.

10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments antiparasitaires.

$R_{11}$  is hydrogen, hydroxy, or acetoxy; and

X is sulfur or X is absent; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5    2. The compound of Claim 1 wherein  $R_1$  is X-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, alkenyl, or alkynyl)-SiR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, and  $R_2$  is halo.

3. The compound of Claim 1 or Claim 2 wherein  $R_2$  is attached to the A-ring at the 10-position.

10

4. The compound of Claim 1 or Claim 2 wherein  $R_2$  is attached to the A-ring at the 11-position.

15    5. The compound of Claim 1 or Claim 2 wherein  $R_2$  is attached to the A-ring at the 12-position.

6. The compound of Claim 1 or Claim 2 wherein  $R_2$  is attached to the A-ring at the 9-position.

20    7. The compound of Claim 1 wherein said compound is 7-( $\beta$ -trimethylsilyl)ethyl camptothecin.

8. The compound of Claim 1 wherein said compound is 10-fluoro-7-( $\beta$ -trimethylsilyl)ethyl camptothecin.

9. The compound of Claim 1 wherein said compound is 9-fluoro-7-( $\beta$ -trimethylsilyl)ethenyl camptothecin.

5

10. A method of treating a mammalian patient diagnosed with cancer or leukemia, said method comprising administering an effective amount of one of the formula I compounds to said mammalian patient.

10

11. A pharmaceutical formulation consisting essentially of an effective amount of a formula I compound and one or more pharmaceutically acceptable diluents or excipients.

15



**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC(6) : C07D 209/56, 487/00, 491/00, 495/00; A01N 43/42

US CL : 548/419, 418; 514/283, 280

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 548/419, 418; 514/283, 280

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
NoneElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Please See Extra Sheet.**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,004,758 A (BOEHM ET AL) 02 April 1991, see column 4, lines 37-68 and column 5, lines 1-5.	1-11
A	US 5,468,754 A (HAUSNEER ET AL) 21 November 1995, see column 8, lines 36-64.	1-11
X	US 5,446,047 A (DANISHEFSKY ET AL) 29 August 1995, see column 2, lines 63-68 and column 3, lines 1-29.	1, 3-6, 10, 11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*E* earlier document published on or after the international filing date	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*G* document member of the same patent family
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

21 APRIL 1998

Date of mailing of the international search report

29 MAY 1998

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

DWAYNE C. JONES

Telephone No. (703) 308-1235

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US98/02375

### B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPATFULL, IFICDB search include both a structure search and a fragment search with the terms cancer, leukemia, antitumor agents, antimetastasis agents, malignin, camptothecin#####